UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 75

LE TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR LES MÉLANGES D'INSULINES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

Yves BARRIOULET

MEMBRES DU JURY

MM. J. TAPIE — *Président*

CALMETTES, DARNAUD, VALDIGUIÉ — *Assesseurs*

LAPORTE — *Suppléant*

TOULOUSE

IMP. PORTES & SAN JOSÉ

41, ROUTE D'AGDE, 41

—

1947

BARR
Le

Le Traitement du Diabète

par les

Mélanges d'Insulines

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA FEMME

A MON FILS

A LA MÉMOIRE DE

MON BEAU-FRÈRE JEAN ROUSSEL

Médecin Auxiliaire.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TAPIE

Médecin Chef des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.

A MON JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTES

Professeur de Clinique Ophtalmologique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARNAUD

Professeur Agrégé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VALDIGUIÉ

Professeur Agrégé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

Professeur Agrégé.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEODATI

Professeur Agrégé.

AU DOCTEUR A. ETCHATS

Avant-propos

Cette étude sur les mélanges d'insuline nous a été suggérée par M. le Professeur Darnaud qui, en 1946, à la suite d'un article d'Adlersberg et Dolger, parvenu en France au début de cette année (J. A. M. A. n° 6, juin 1945), appliqua cette méthode à ses malades après avoir acquis la certitude du réel progrès que présentait cette nouvelle thérapeutique.

Il nous a permis, par sa longue et sérieuse expérience de spécialiste du diabète, d'étudier un nombre intéressant d'observations et il fut pour nous un guide précieux pour la rédaction de cette thèse.

Introduction

Si l'insuffisance glycolytique de l'organisme, conséquence du diabète sucré, était redoutable avant la découverte de l'insuline et malgré les régimes plus ou moins sévères, depuis, les physiologistes ,chimistes et cliniciens, ont fait de nombreuses recherches pour adapter le mieux possible ce remarquable et délicat produit au malade, qui représente, presque chaque fois, un cas d'espèce.

Nous ne chercherons point à critiquer l'insuline normale (IN par abréviation) et l'insuline protamine zinc (IPZ par abréviation), quant à leur action, mais au contraire à discuter les modalités d'applications et encore mieux à prouver que leur symbiose arrive aussi bien que cela soit possible en clinique, à l'adaptation parfaite de la thérapeutique au malade.

L'idéal, dans ce cas, est de fournir à l'organisme de la façon la plus constante possible, l'insuline nécessaire au métabolisme des glucides.

L'IN, par la voie sous-cutanée, commence à abaisser la glycémie au bout d'une demi-heure à une heure. La courbe glycémique se creuse au maximum aux environs de cinq heures après l'injection, pour remonter à son taux initial au bout de sept à dix heures, et cela quelles que soient les doses employées.

Premièrement, l'effet sera court.

Deuxièmement, pour équilibrer un diabète moyen, deux injections seront au moins nécessaires pour étendre l'action de l'insuline sur une partie assez longue de la journée. Un diabète grave exigera trois à quatre injections par jour. D'où inconvénient pour le malade qui devra, durant toute son existence, subir pareil traitement, sans compter les risques multipliés d'infection locale.

Un troisième inconvénient est représenté par les oscillations

de la courbe glycémique qui, après chaque injection, chevauchera la droite presque rigoureuse que représente la glycémie chez un sujet normal. Au maximum du creusement de la courbe l'hypoglycémie fera son apparition.

De plus, si l'on arrive à équilibrer à peu près le malade durant le jour, la nuit, il sera peu pratique de lui imposer de nouvelles injections, d'où, à partir d'une certaine heure l'hyperglycémie apparaîtra et amènera la glycosurie matinale que l'on observe dans les diabètes moyens et graves.

Sans compter qu'une discipline ferme sera exigée des diabétiques, pour l'horaire des injections et des repas. Sinon, ils s'exposeraient plus facilement aux accidents d'hypoglycémie et n'utiliseraient qu'imparfaitement l'insuline injectée.

Malgré ces multiples inconvénients que l'on vient de rappeler, l'IN garde sa place :

Dans le traitement du coma diabétique.

Dans la préparation chirurgicale urgente.

Dans la lutte contre les affections intercurrentes, certains accidents nerveux, et aussi dans le traitement des diabétiques, dont les occupations sont irrégulières et exigeantes.

Le traitement des diabétiques se trouva, par la suite, simplifié pour les cas bénins et moyens, par les travaux de Hagedorn et Scott sur l'IPZ. Depuis quelques années l'on peut d'ailleurs en étudier les effets avec plus de recul. Nous ne saurions mieux faire que de citer ici les conclusions du Dr Bardy dans son intéressante étude faite au sujet de l'IPZ :

« 1° Chez des malades qui, pendant des années, doivent subir deux, trois ou même quatre injections sous-cutanées quotidiennes, une injection devient habituellement suffisante;

2° Cette injection supprime les oscillations incessantes et dangereuses de la glycémie que l'on observait toujours à la suite d'injections d'insuline normale;

3° Le traitement du diabète pendant la nuit et la matinée est beaucoup mieux assuré par la protamine-zinc-insuline que par l'insuline normale;

4° L'horaire des injections est beaucoup moins rigoureux quand on utilise l'IPZ que lorsqu'on ne dispose que d'IN. C'est un avantage considérable qui évite aux malades bien des tracas et quelques dangers;

5° Enfin, la dose d'IPZ nécessaire est ordinairement moindre que la dose totale d'IN indispensable pour assurer un traitement correct. »

Mais pour aussi séduisantes que paraissent ces qualités, les inconvénients qui les accompagnent font, que l'on admet actuellement, que l'IPZ est d'un maniement délicat, et qu'elle ne peut s'appliquer qu'à certains cas de diabète.

En effet, son action varie avec chaque diabétique, parfois pour un même cas. Boulin attribue ces variations à une partie résiduelle de l'IPZ qui demeurerait entreposée dans les tissus et pourrait additionner son action à celle des injections ultérieures.

Deuxièmement, l'effet hypoglycémiant ne suit pas immédiatement l'injection de l'IPZ et l'on observe un temps mort de trois à six heures. Ce qui pose le problème du meilleur moment à choisir pour pratiquer l'injection. *Quatre heures du matin* semble être la meilleure heure, mais combien de malades s'y astreindraient ? Car si l'on pratique l'injection le soir au coucher, les risques d'hypoglycémie nocturne sont à courir et si l'on choisit le matin ,une onde d'hyperglycémie suivra les deux premiers repas.

Troisièmement, l'action de l'IPZ manquant de Tonus est suivie souvent d'une onde d'hyperglycémie post-prandiale. Ce qui nécessite couramment une injection supplémentaire d'IN avant le principal repas ,surtout si l'on donne un régime anti-cétonique, très hydrocarboné.

En conclusion on s'accorde à admettre que d'une façon générale l'IPZ demeure un médicament de choix du diabète léger et moyen mais elle ne saurait convenir au traitement du diabète grave. *Les statistiques de Josslin montrent qu'une fois sur deux, l'IN peut être remplacée par l'IPZ.*

Les imperfections de l'IPZ ont été vite remarquées et l'on a tenté depuis longtemps de préparer des insulines à effet aussi prolongé qu celui de l'IPZ mais à déclenchement plus rapide et à action plus énergique.

De nombreux produits ont vu le jour :

La globuline insuline. — Mosenthal a expérimenté cette insuline en solution aqueuse à pH = 3,7, composée de 3 mg. 04 de globine (protéïne simple dérivée de l'hémoglobine) 0 mg. 24 de

zinc (chlorure de ZC) et 80 unités d'insuline par cc., enfin 0,18 % de crésol. Son action n'est que de douze à quinze heures, donc plus brève que celle de l'insuline PZ. Elle est indiquée pour l'équilibration des diabétiques qui n'ont qu'une hyperglycémie post-prandiale avec taux sanguin nocturne normal et des malades dont la glycémie nocturne est rendue normale par l'IPZ mais qui nécessitent une dose diurne adjuvante. L'association des deux insulines ou le choix de l'une ou de l'autre selon la sensibilité du malade, ajoutent des modalités intéressantes pour le traitement du diabète.

Adlersberg et Dolger n'ont appliqué la globine insuline que pour dix-sept malades à qui ils faisaient une injection par jour de 10 à 60 unités. Ils n'ont pas publié de résultat, étant donné le petit nombre d'observations.

Insuline Histone. — Comme son nom l'indique, l'IH est une combinaison de l'insuline avec l'histone protéïne extraite du thymus, qui se distingue des protamines en particulier par le grand nombre d'acides aminés qui entrent dans sa composition.

A la différence de l'IPZ, l'IH ne renferme pas de zinc, si ce n'est les traces contenues dans l'insuline ordinaire qui entre dans sa fabrication. C'est une insuline insoluble qui se présente comme un liquide trouble. Peu connue en France, elle a fait l'objet de travaux en République Argentine, principalement (Biasotti, Deulofen, Mendive, Patalano) et aux U. S. A. (Gray, Rischoff, Sausum).

Comme l'IPZ, l'IH doit être injectée en une seule fois, avant le petit déjeuner. Néanmoins, dans certains diabètes graves, on est autrisé à diviser la dose quotidienne en deux injections, l'une pratiquée le matin et qui comporte les trois quarts de la dose, l'autre pratiquée le soir et qui représente le quart restant. On peut associer l'IN à l'IH.

Dans une communication faite le 24 mars 1939 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, MM. Boulin et Bonnet arrivent aux conclusions suivantes : L'IH est un produit intéressant. Elle réalise un progrès sur l'IN car, avec moins d'insuline ou d'injection, elle contrôle souvent mieux la glycosurie et la glycémie. Par contre elle ne paraît pas égaler l'IPZ, sauf peut-être dans quelques cas, d'après les auteurs étrangers. Son intérêt provient surtout de ce que dans certains pays, il est plus facile de se procurer l'histone que la protamine utilisée dans la pré-

paration de l'IPZ. D'autre part ne renfermant pas de zinc, elle serait précieuse au cas ou certains sujets se montreraient intolérants à l'égard de ce métal.

Boulin, Ulry et Nepveux rapportent, d'autre part, le résultat de leur expérience relative à une nouvelle insuline découverte par Knud, Hallas-Moller.

L'insuline est traitée par un isocyanate qui ampute la molécule insulinique de trois de ses acides animés : la lysine, l'arginine et l'histidine, et on l'additionne pour moitié d'insuline ordinaire.

Les résultats ont parus dans l'ensemble très bons. L'action sur la glycosurie et sur la glycémie basale, le contrôle du cycle nytyhéméral de la glycémie ont paru s'effectuer dans de meilleures conditions qu'avec l'IPZ. Le seul inconvénient de cette insuline serait qu'elle semble exposer plus volontiers à des accidents hypoglycémique que l'IPZ, ce qui s'explique, par le fait qu'elle renferme 50 % d'IN. Il paraît donc indiqué de n'injecter en une dose unique que de faibles quantités, 20 à 30 unités. Lorsque le traitement exige des doses plus importantes, il est préférable de le scinder en deux injections qué l'on pratique, l'une avant le petit déjeuner, l'autre avant le diner.

Il est encore d'autres recherches; nous avons cité les plus remarquables, certaines de ces substances semblant douées d'effets particulièrement favorables. Mais premièrement, dans notre pays, ces produits sont presque introuvables et deuxièmement ,d'après les publications, l'on peut se rendre compte que malgré une action intéressante, ils ne peuvent suffire à équilibrer un diabète grave avec une seule injection.

Or, au début de 1946 un article d'Adlesberg et Dolger nous apprend qu'il était possible de mélanger l'IN et l'IPZ et qu'avec des rapports étudiés et adaptés au malade, on arrivait à bien équilibrer un diabète grave avec une seule injection.

Objet de notre thèse

Le premier effort tenté pour corriger la lenteur d'absorption de l'IPZ fut fait par Krarup. Son expérience avec l'insuline 341, révèle une action à la fois rapide et lente.

L'IPZ contient un excès de protamine qui précipite une part de l'insuline soluble ajoutée. Par l'emploi de proportions variées de l'IPZ et de l'IN on peut obtenir une action plus ou moins rapide. *L'effet rapide du mélange dépend du rapport des deux insulines de la quantité de protamine en excès* et *du facteur pH.* Les travaux de Peck prouvent que dans le mélange de l'IN et de l'IPZ l'effet rapide est parallèle à la quantité de l'IN et l'effet retard à celle de l'IPZ. Un mélange de IN-IPZ dans le rapport de 1/3 donne à peu près un coefficient de vitesse d'action de 10 %, à parties égales de 25 % et à 3/1 de 65 %.

Nous nous contenterons d'exposer les résultats de travaux américains ,le tableau I propose une liste de mélanges d'insulines.

TABLEAU I

Rapports de l'IN-IPZ :

1/1	Krarup.	1935
1/1	Graham.	1938
2/1		
2/3	Lawrence.	1938
1/1		
3/2	Ulrich.	1941
2/1		
3/2	Colwell et Izzo.	1942
1/1	Marc Bride et Roberts.	1942

1/1		
3/2	Peck.	1942
2/1		
3/1	Fearringtoon.	1942
1/1		
2/1	Sparks et John.	1943
1/2		
1/1		
2/1	Hildebrand et Rynearson.	1943
3/2		
3/1		

Il est évident que les rapports varient considérablement. De bons résultats furent obtenus avec des rapports allant de trois pour 1 à 1 pour 3.

Ils traitèrent par des mélanges des cas de diabète mal équilibrés par l'IN et l'IPZ. Ceci à l'hôpital du Mont Sinaï où un service spécialisé existait pour les diabétiques. Ils réservèrent les mélanges, pour les cas les plus graves qui n'arrivaient pas à être équilibrés ni par l'IN ni par l'IPZ.

Ils commencèrent, par ajouter 5 à 15 unités d'IN à 2 à 6 fois plus d'IPZ. Il devient bientôt évident que la quantité d'IN devait être augmentée pour obtenir la double action du mélange. Ils employèrent fréquemment un mélange à dose égale de deux insulineset il n'était pas rare que l'IN soit donnée dans des proportions plus grandes que l'IPZ.

80 malades furent ainsi traités.

35 malades (44 %) étaient traités par un mélange à 50 %.

17 malades (21 %) étaient traités par un mélange de plus de 50 % d'IN.

28 malades (35 %) étaient traités par un mélange de plus de 50 % de PZI.

56 de ces malades ont eu recours à une dose totale de plus de 40 unités.

La moyenne journalière est de 64 unités par malade.

Le régime standard est représenté par :

1 50 à 2 50 d'H. de C.
0 60 à 0 80 de protéïne.
0 60 à 1 de Lipides.

Sept observations illustrent ces travaux américains.

Observation II. — Une femme de 66 ans avec un diabète existant depuis 21 ans présentait de grandes difficultés à l'établissement d'un traitement, à cause d'une hyperglycémie et d'une glycosurie sévères; elle avait besoin de plus de 100 unités d'IN et plus tard, de la même quantité d'IPZ.

Depuis 2 ans, elle prenait 30 unités d'insuline normale et 60 d'IPZ, en deux injections séparées.

A jeun, sa glycémie était constante et égale à 2,5 avec une glycosurie variant de 2 à 5 %, s'accompagnant parfois de réactions d'hypoglycémie nocturne.

La même dose d'insuline normale et d'IPZ n'avait pas le même effet suivant son administration en une seule ou deux injections séparées.

Cependant l'amélioration définitive ne se produisit qu'avec un rapport différent (45/45) en gardant la même dose totale. A jeun, sa glycémie tomba aux alentours de 1 gr. 60 et les dosages fractionnés d'urine donnèrent une glycosurie de 0 à 1 %. L'amélioration la plus démonstrative était obtenue (voir tableau II, courbe de la journée).

Observation IV. — Un diabétique de 48 ans, malade depuis dix ans présentait des malaises fréquents le matin que l'on ne put modifier pas plus avec 40 unités d'IN en deux injections, qu'avec une seule injection de 40 unités d'IPZ. Pour remédier à ces inconvénients, on lui donna un mélange de 10 unités d'IN et 20 unités d'IPZ mais dans l'après-midi et la soirée apparurent une glycosurie importante et de la soif. Le rapport du mélange fut renversé, soit : 20 unités d'IN et 10 unités d'IPZ. La glycosurie disparut mais une hypoglycémie apparut vers midi.

Actuellement un mélange de 22 unités d'IN et 23 unités d'IPZ équilibrent le malade. La glycémie à jeun s'établit entre 1 gr. et 1 gr. 45; et les analyses d'urine sont négatives pour le sucre.

Observation V. — Une femme de 24 ans avec un diabète datant de 15 ans, avait une glycosurie irréductible et une perte de poids en dépit de l'emploi de 84 unités d'IPZ. Les mélanges d'IN et d'IPZ suivant les rapports 20/60, 30/60 et 40/40 (1/3, 1/2 et 1/1) furent donnés pendant plus de deux ans sans aucune amélioration. Finalement, un mélange de 60/30 (2/1)

donna un bon équilibre et une reprise de poids de 4 kg. 500. La glycémie à jeun s'établit entre 1 gr. 20 et 1 gr. 36 et la glycosurie devint insignifiante.

Observation VII. — Un homme de 44 ans avec un diabète datant de 11 ans, prenait 80 unités d'IN deux fois par jour (160 unités d'IN). Sa glycémie variait autour de 2 gr. 60 et il avait une glycosurie considérable après les repas. Avec un mélange de 30 unités d'IN plus 60 unités d'IPZ (1/2) soit 90 unités au total ,il fut équilibré. La glycémie à jeun varia entre 1 gr. 20 et 1 gr. 60 et sa glycosurie entre 0 et 0,6 %.

Nous ne reproduisons ici que quelques unes des observations publiées par Adlesberg et Dolger, pour les résultats complets se rapporter au tableau II.

TABLEAU II

Observations	Dose totale	IN.	IPZ.	Raport	GLYCÉMIE				GLYCOSURIE		
					8 h.	12 h.	16 h.	20 h.	8 h.	12 h.	16 h.
I	80	20	60	1/3	1 60	1 98	1 66	1 84	0	0 5	0
II	90	45	42	1/1	1 60	1 67	2 22	2 22	0	0	0 5
III	50	25	25	1/1	1 34	2 04	1 41	1 77	0	0 5	traces
IV	46	22	24	1/1	1 11	2 50	2 22	2 22	0	0	0 5
V	90	60	30	2/1	1 56	1 65	1 88	1 83	0	0	0
VI	100	50	50	1/1	1 72	1 82	1 54	1 82	0	0 5	0 5
VII	72	36	36	1/1	1 16	1 95	1 32	1 52	0	0	0

La gravité de ces sept cas et les résultats thérapeutiques montrent combien l'emploi du mélange constituent un progrès.

Adlesberg et Dolger concluent : l'emploi des mélanges facilite un meilleur équilibre du diabète, par la suppression des

glycosuries diurnes, la diminution du nombre des accidents hypoglycémiques, la dose moindre d'insuline nécessaire et par la possibilité d'employer pour un diabète grave une seule injection par jour.

Ces résultats se trouvent en accord avec ceux de Lawrence, qui, le premier, appliqua les mélanges d'insuline aux diabétiques.

Les premières observations, en France, relatives à ce sujet firent l'objet d'une communication à la Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse en mai 1946 par le Professeur Darnaud.

A l'heure présente, le nombre d'observations porte sur une assez grande quantité de cas, pour pouvoir tirer des conclusions sérieuses sur la pratique des mélanges d'insuline.

Notre thèse étudiera 70 cas de diabète plus ou moins graves, équilibrés par les mélanges d'insuline. Les premiers cas traités furent ceux dont la courbe glycémique évoluait d'une façon peu satisfaisante sous l'action de l'insuline normale et de l'IPZ employées séparément.

Par la suite, étant donné les résultats, le traitement fut appliqué d'office à tous les diabétiques.

Il s'entend aussi de faire une certaine réserve quant aux résultats, car ces malades étaient en cure libre, ce qui laisse supposer, pour quelques-uns, une légère faiblesse pour s'imposer strictement un régime pesé.

MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT :

Le régime a pour base :

200gr. d'hydrates de carbone
100 gr. de protides
130 gr. de lipides

avec quelques variations suivant l'âge, le sexe, l'état de santé et les occupations.

La préparation du mélange demande, pour que la teneur de ce dernier ne soit pas trop faible en protamine, l'emploi d'IN et d'IPZ de même concentration.

Quelques précautions seront nécessaires pour la préparation de l'injection : L'on aspire d'abord l'IN dans la seringue pour

éviter de la troubler par le mélange avec la protamine. Ensuite l'on aspire l'IPZ.

Technique qui demande quelque attention de la part du malade mais qui reste bien à sa portée.

De plus, *il ne faut pas agiter la seringue si l'on veut éviter la formation de mousse qui retient de l'insuline et modifie la concentration du produit.*

Le contenu est ensuite injecté sous la peau, selon la technique habituelle à toute injection d'insuline à effet ralenti.

L'heure choisie pour l'injection est, sauf pour quelques rares exceptions *un quart d'heure à une demi-heure avant le petit déjeuner du matin.* Il est en outre prudent de recommander qu'il n'y ait pas un espace de plus de trois heures entre le petit déjeuner et le repas de midi, si l'on veut éviter une crise d'hypoglycémie en fin de matinée.

En principe, *l'effet du mélange se fait sentir au bout d'une demi-heure, une heure et se prolonge de* 18 *à* 20 *heures.*

Plus la proportion d'insuline ordinaire est grande, plus l'effet est rapide et intense, mais il risque d'être bref. L'IPZ a surtout pour but de maintenir et de prolonger l'effet initial de l'IN. Il faudra se baser sur ces notions pour établir la proportion de chaque insuline et sur la gravité du diabète à traiter pour fixer la dose globale. Il est impossible de préciser davantage et c'est d'ailleurs en cela que l'intérêt du traitement se remarque en nous donnant toute la gamme d'effets possibles. La fixation des doses se fait par tâtonnements et l'on doit parvenir à adapter étroitement la teneur du mélange à chaque cas, ce qui d'ailleurs fait échapper les rapports du mélange à toutes standardisations entrevues par certains médecins américains, en vue de simplifier la technique du traitement.

Les résultats acquis sur les effets du mélange d'après le rapport IN-IPZ sont d'ailleurs en accord avec les travaux de Peck cités plus haut.

Chez les malades étudiés ici, la proportion d'IPZ a toujours été au moins égale à la moitié de la dose totale. Par la suite, même la dose d'IPZ a été le plus souvent augmentée par rapport à celle de l'IN. Mais les Américains n'ont pas toujours observé cette règle et leur publication montre que le rapport IN-IPZ a varié de 1 pour 3 à 3 pour 1.

Pour mettre en œuvre le traitement, voici comment nous procédons :

Nous commençons à équilibrer notre malade, maintenu à un régime pesé, avec de l'IN. Nous notons la dose totale qui s'avère indispensable. Nous notons également la dose d'insuline qui doit être injectée avant le petit déjeuner, pour que la glycémie soit ramenée à un taux normal au moment du repas de midi. En principe, cette dernière dose sera celle de l'IN que nous allons incorporer au mélange. Le complément de la dose sera fourni par l'IPZ; il sera calculé de telle manière que la dose totale soit inférieure de 1/4 à la dose totale d'IN qui, employée seule, était nécessaire chaque jour pour équilibrer le malade. Les résultats de ce premier mélange sont contrôlés chaque jour par les analyses d'urine fractionnées et plusieurs micro-dosages de la glycémie. Puis par tâtonnements, on fait les corrections nécessaires. D'une façon générale, plus sévère se montre, dans chaque cas, la crise hyperglycémique du matin, plus forte doit être la proportion d'insuline normale contenue dans le mélange.

INCIDENTS

1° Quand la composition des mélanges est mal calculée, les oscillations importantes de la glycémie se produisent qui peuvent surprendre et dont il faut savoir la cause. Ainsi, si l'on observe une forte glycosurie après le repas de midi, c'est que la dose d'IN est trop faible. Si l'on observe au contraire, une poussée d'hyperglycémie aux premières heures du jour, c'est qu'il est nécessaire d'accroître la dose d'IPZ.

2° Si l'on prescrit des doses excessives d'insuline, des accidents d'hypoglycémie apparaissent. Ils peuvent être sévères, il faut donc savoir prescrire les doses avec prudence. Ces accidents apparaissent avec prédilection à trois moments de la journée : vers midi, si la dose d'IN a été trop forte; avant le repas du soir, ou aux alentours de minuit, si la dose d'IPZ est excessive. Il faut savoir que les crises d'hypoglycémie dues à l'effet de l'IPZ peuvent se prolonger et ont souvent une symptomatologie atypique. Les sueurs y font ordinairement défaut, et la céphalée en est souvent le meilleur signe révélateur;

3° Dans le cas de diabète grave on peut avoir de l'hypoglycémie avant midi et le soir, avec en même temps une hypergly-

cémie après le repas de midi. Dans ce cas, il suffira de déplacer l'heure de l'injection juste avant le repas de midi;

4° Les accidents locaux de sensibilisation sont moins fréquents avec les mélanges d'insuline qu'avec l'IPZ mais ils peuvent être tout aussi intenses.

INDICATIONS

Les mélanges d'insuline ne conviennent pas au traitement d'urgence de l'acidose sévère et du coma diabétique. Ils trouvent leur indication majeure dans le traitement de fond du diabète grave. Mais ils peuvent être employées pour traiter tous les malades chez qui une cure prolongée d'insuline est nécessaire et nous en sommes venus à traiter par les mélanges d'insuline tous les diabétiques qui relèvent du traitement insulinien en même temps que du régime.

Depuis mars 1946, nous avons étudié les mélanges d'insuline chez 112 diabétiques. Nous ne retiendrons de cet ensemble que les malades que nous avons pu suivre au moins trois mois. Il nous reste un lot de 70 observations parmi lesquelles on relève des enfants, des adultes dont le cas est grave et enfin des états diabétiques moyens.

OBSERVATIONS

Observation N° 1. — Cette malade était équilibrée auparavant avec 30 unités d'IN le matin et 20 le soir. On notait chez elle une glycosurie de 21 gr. et une glycémie de :

Glycémie	9 heures.	2 gr. 25
	12 heures.	2 gr. 15
	14 heures	2 gr. 10
	17 heures.	1 gr. 60

Glycosurie : 21 grammes.

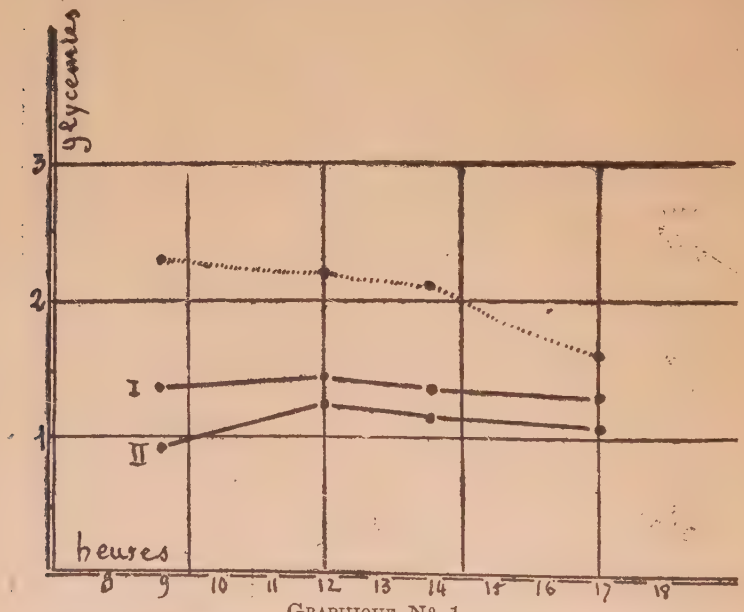
Actuellement avec un mélange de 20 unités d'IN et 20 unités d'IPZ la malade est mieux équilibrée :

Glycémie :

1er mois		3 mois après	
9 heures.	1 gr. 35	9 heures.	0 gr. 95
12 heures.	1 gr. 40	12 heures.	1 gr. 25
14 heures.	1 gr. 35	14 heures.	1 gr. 20
17 heures.	1 gr. 30	17 heures.	1 gr. 05

Glycosurie : Nulle.

Nous voyons par la deuxième glycémie que l'on pourra envisager de diminuer encore la dose totale d'insuline.



Graphique N° 1.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 20 U. d'IN. et 20 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 50 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 2. — Cette malade était équilibrée avec 20 unités d'IN le matin et 20 unités le soir :

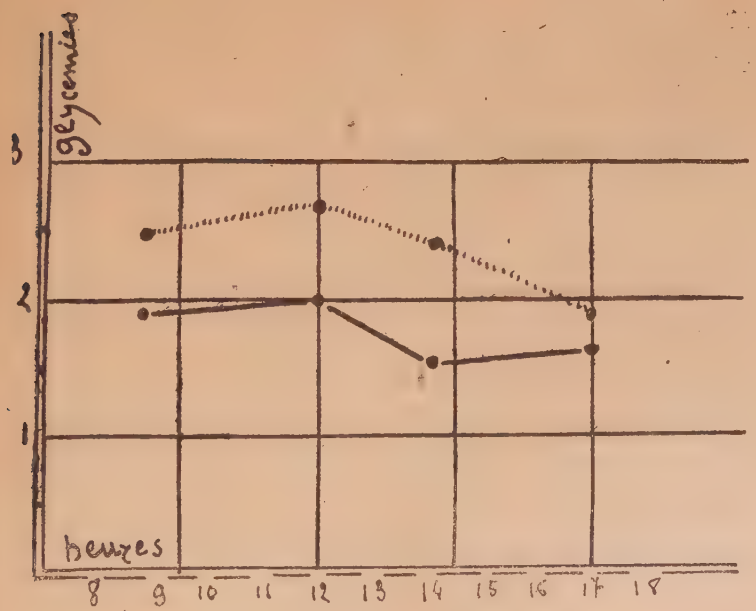
Glycémie	9 heures.	2 gr. 50
	12 heures.	2 gr. 70
	14 heures.	2 gr. 40
	17 heures.	1 gr. 90

Glycosurie : 15 grammes.

Actuellement avec un mélange de 20 unités d'IN et de 20 unités d'IPZ. Cette malade est mieux équilibrée :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 90
	12 heures.	2 gr.
	14 heures.	1 gr. 60
	17 heures.	1 gr. 70

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 2.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 20 U. d'IN. et 20 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 40 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 3. — Cette jeune fille était équilibrée avec 30 unités d'IN le matin et 20 unités le soir :

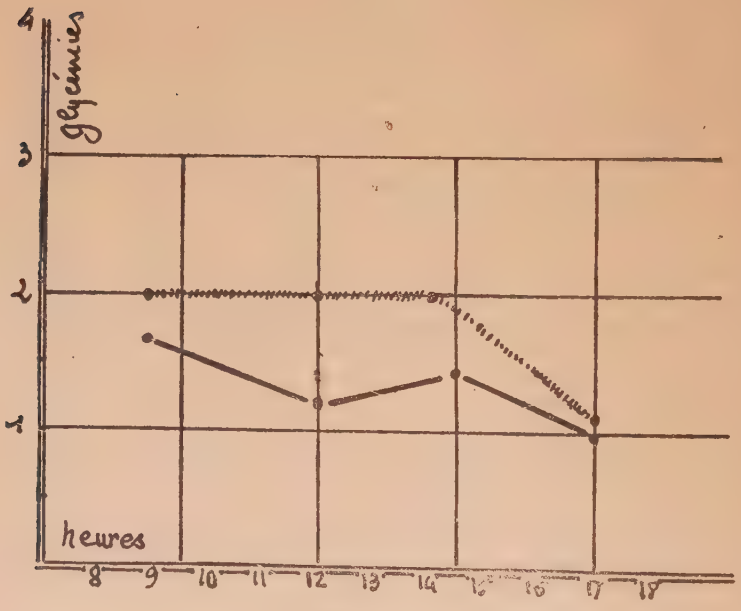
Glycémie	9 heures.	2 gr.
	12 heures.	2 gr.
	14 heures.	2 gr.
	17 heures.	1 gr. 05

Glycosurie : 14 grammes.

Actuellement avec un mélange de 20 unités d'IN et 30 unités d'IPZ on a les résultats suivants :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 65
	12 heures.	1 gr. 20
	14 heures.	1 gr. 45
	17 heures.	1 gr.

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 3.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé par un* mélange *de* 20 *U. d'IN. et* 30 *U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé par* 50 *U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 4. — Ce malade était équilibré avec une injection de 6 unités d'IN et 4 unités le soir :

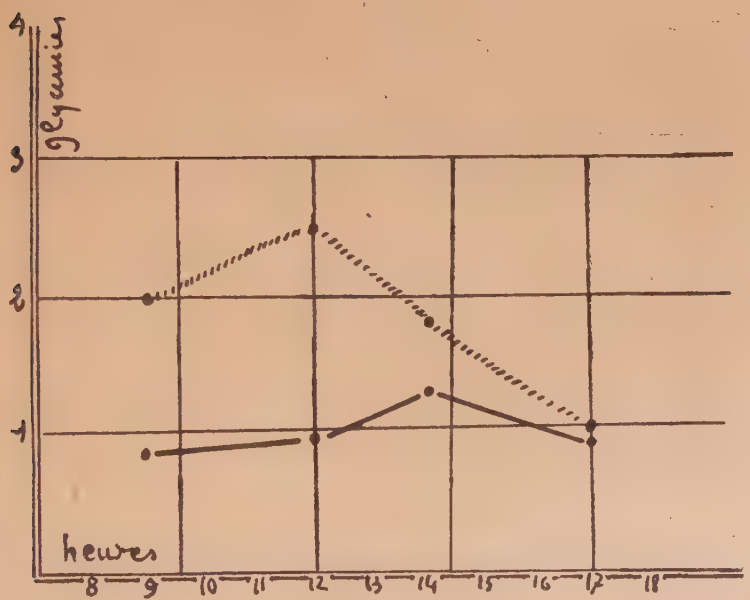
Glycémie	9 heures.	2 gr.
	12 heures.	2 gr. 50
	14 heures.	1 gr. 80
	17 heures.	1 gr.

Glycosurie : 8 grammes.

Actuellement avec un mélange de 4 unités d'IN et 4 unités d'IPZ, le malade est mieux équilibré :

Glycémie	9 heures.	0 gr. 85
	12 heures.	0 gr. 95
	14 heures.	1 gr. 35
	17 heures.	0 gr. 95

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 4.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 4 U. d'IN. et 4 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 10 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 5. — Ce malade était équilibré par une injection de 28 unités d'IPZ à 11 heures du soir :

lGycémie	9 heures.	0 gr. 90
	12 heures.	1 gr. 90
	14 heures.	1 gr. 80
	17 heures.	0 gr. 95

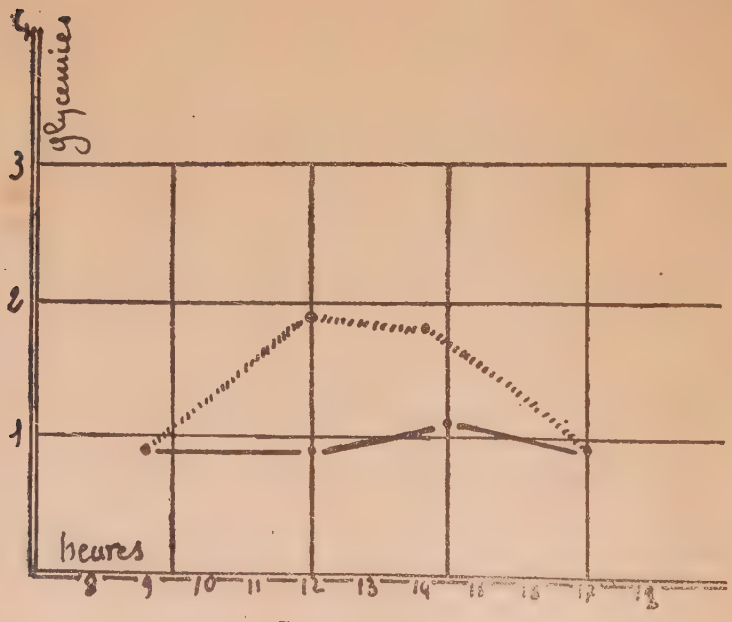
Glycosurie : Nulle.

Glycémie	9 heures.	0 gr. 90

Avec un mélange de 10 unités d'IN et de 18 unités d'IPZ le malade était mieux équilibré :

Glycémie	9 heures.	0 gr. 90
	12 heures.	0 gr. 90
	14 heures.	1 gr. 10
	17 heures.	0 gr. 95

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 5.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé par un mélange de 10 U. d'IN. et 18 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé par 28 U. d'IPZ. en une injection le soir.*

Observation N° 6. — Cette malade était équilibrée avec 25 unités d'IN le matin et 25 unités d'IN le soir :

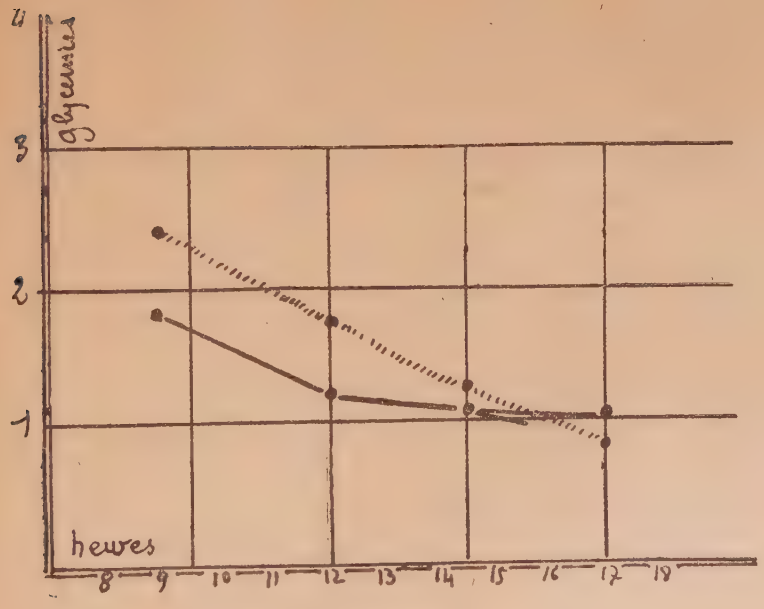
Glycémie	9 heures.	2 gr. 40
	12 heures.	1 gr. 70
	14 heures.	1 gr. 25
	17 heures.	0 gr. 75

Glycosurie : Traces.

Actuellement la malade est mieux équilibrée avec un mélange de 20 unités d'IN et de 20 unités d'IPZ.

Glycémie	9 heures.	1 gr. 80
	12 heures.	1 gr. 20
	14 heures.	1 gr. 10
	17 heures.	1 gr. 10

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 6.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé par un mélange de 20 U. d'IN. et 20 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 50 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 7. — Ce malade était équilibré avec 16 unités d'IN le matin, 20 unités à midi et 20 unités le soir :

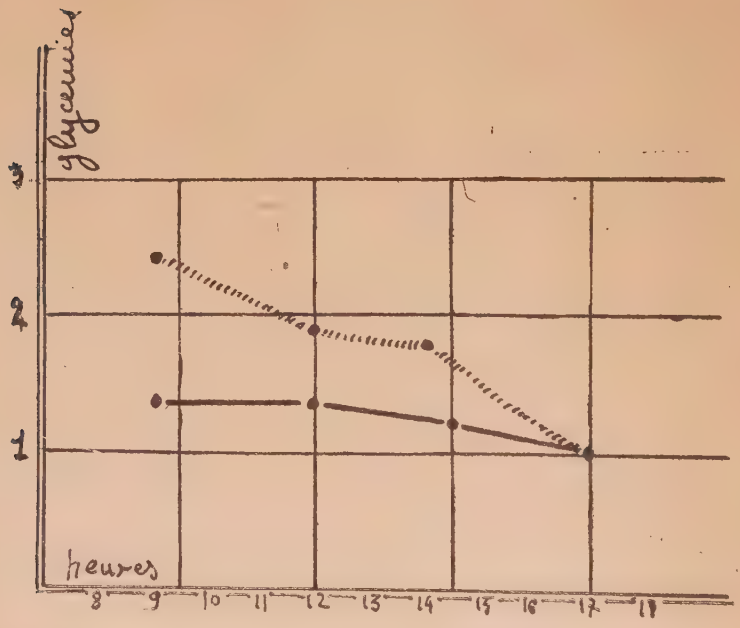
Glycémie	9 heures.	2 gr. 40
	12 heures.	1 gr. 90
	14 heures.	1 gr. 85
	17 heures.	1 gr.

Glycosurie : 9 grammes.

Actuellement avec le mélange de 20 unités d'IN et 30 unités d'IPZ le malade était mieux équilibré :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 40
	12 heures.	1 gr. 40
	14 heures.	1 gr. 30
	17 heures.	1 gr.

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 7.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé par un mélange de 20 U. d'IN. et 30 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé par 56 U. d'IN. ou 3 injections.*

Observation N° 8. — Cette malade était équilibrée avec 30 unités d'IN le matin, 20 unités à midi et 20 unités le soir :

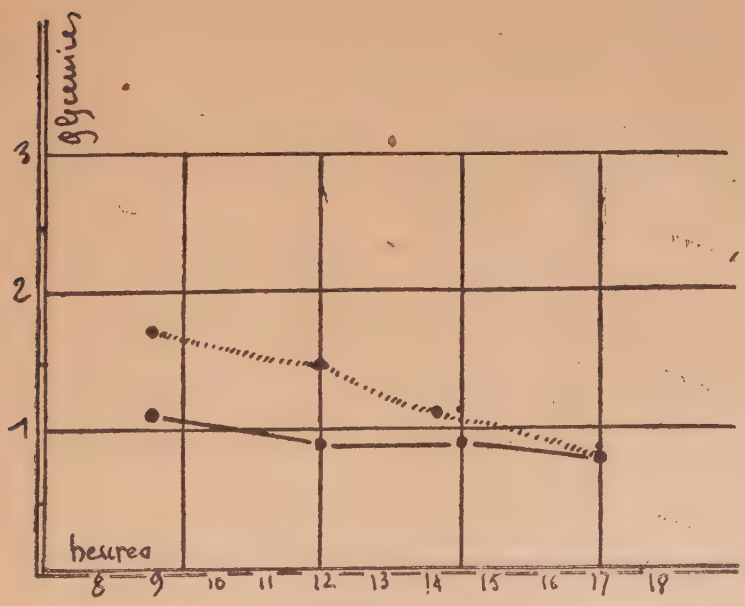
Glycémie	9 heures.	1 gr. 75
	12 heures.	1 gr. 50
	14 heures.	1 gr. 15
	17 heures.	0 gr. 80

Glycosurie : Nulle.

Actuellement, avec un mélange de 30 unités d'IN et 40 unités d'IPZ la malade est mieux équilibrée :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 10
	12 heures.	0 gr. 90
	14 heures.	0 gr. 90
	17 heures.	0 gr. 80

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 8.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 30 U. d'IN. et 40 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 70 U. d'IN. en 3 injections.*

Observation N° 9. — Ce malade était équilibré avec 20 unités d'IN le matin, 20 unités à midi et 20 unités le soir :

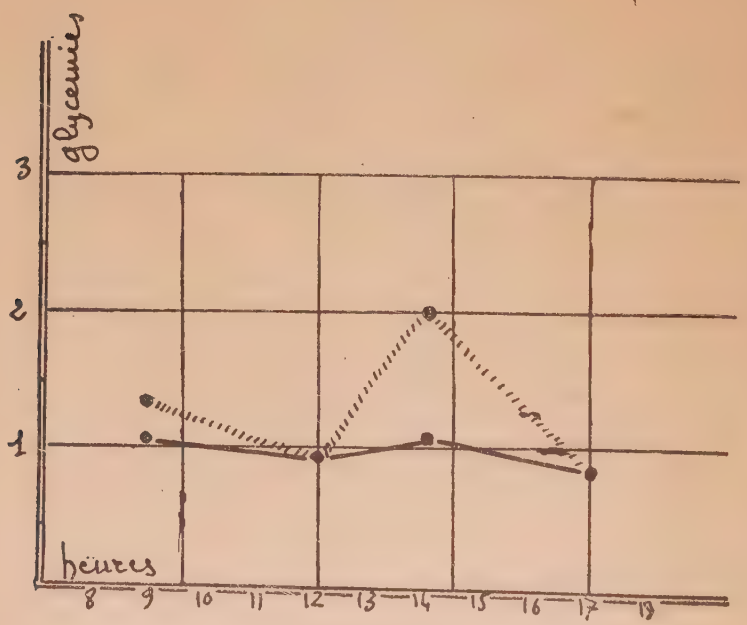
Glycémie	9 heures.	1 gr. 30
	12 heures.	0 gr. 95
	14 heures.	2 gr.
	17 heures.	0 gr. 85

Glycosurie : 6 grammes.

Actuellement le malade est mieux équilibré avec un mélange de 20 unités d'IN et 30 unités d'IPZ.

Glycémie	9 heures.	1 gr. 10
	12 heures.	0 gr. 95
	14 heures.	1 gr. 10
	17 heures.	0 gr. 85

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 9.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 20 U. d'IN. et 30 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 60 U. d'IN. en trois injections.*

Observation N° 10. — Ce malade était équilibré avec 20 unités le matin et 20 unités le soir :

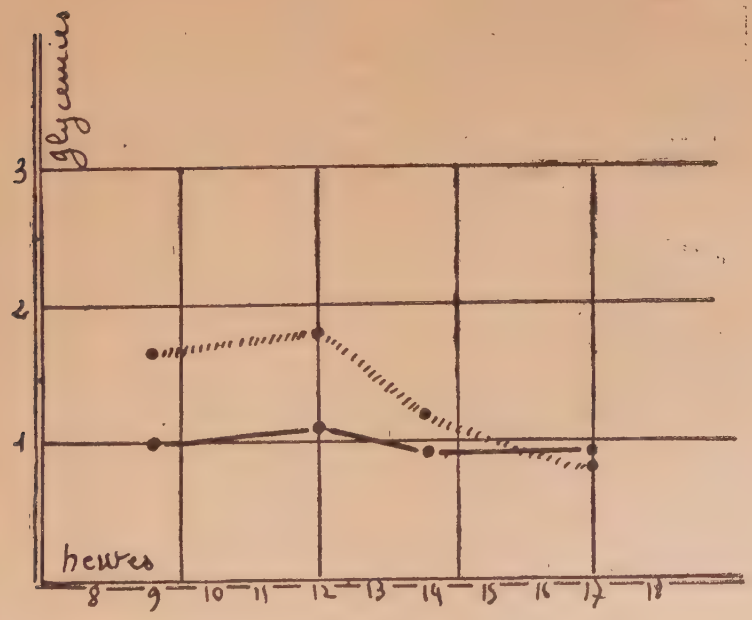
Glycémie	9 heures.	1 gr. 65
	12 heures.	1 gr. 70
	14 heures.	0 gr. 95
	17 heures.	0 gr. 85

Glycosurie : Nulle.

Actuellement avec le mélange de 20 unités d'IN et 20 unités d'IPZ :

Glycémie	9 heures.	1 gr.
	12 heures.	1 gr. 10
	14 heures.	1 gr. 25
	17 heures.	0 gr. 95

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 10.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 20 U. d'IN. et 20 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 40 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 11. — Cette malade était équilibrée avec 40 unités d'IN le matin, 30 unités à midi et 40 unités le soir :

Glycémie	9 heures.	2 gr. 80
	12 heures.	2 gr. 50
	14 heures.	2 gr. 40
	17 heures.	2 gr.

Glycosurie : 44 grammes.

Par la suite, cette malade recevait 2 injections par jour d'IPZ, 50 unités le matin et 40 unités le soir :

Glycémie	9 heures.	2 gr. 70
	12 heures.	2 gr. 10
	14 heures.	2 gr. 80
	17 heures.	2 gr. 30

Glycosurie : 36 grammes.

Actuellement, elle est équilibrée avec un mélange de 20 unités d'IN et 80 unités d'IPZ :

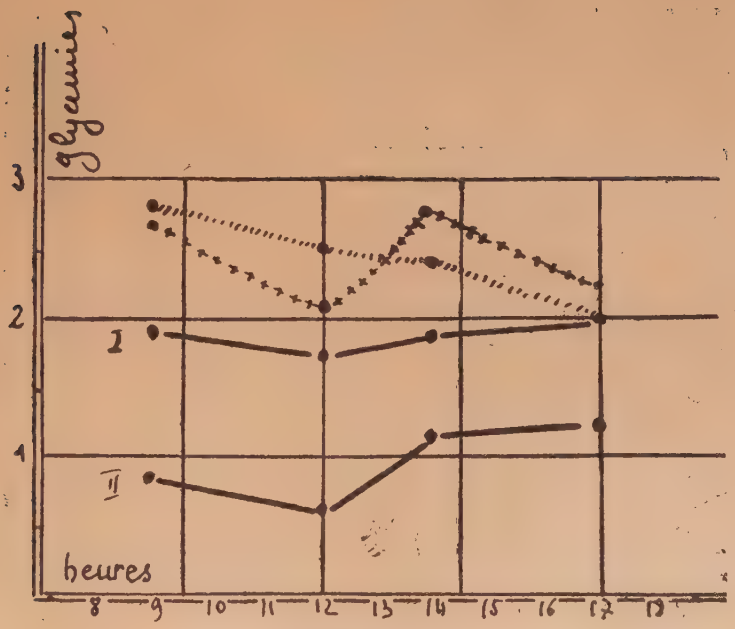
Glycémie	9 heures.	1 gr. 90
	12 heures.	1 gr. 70
	14 heures.	1 gr. 90
	17 heures.	2 gr.

Glycosurie : Traces.

Un deuxième dosage de la glycémie nous donna :

Glycémie	9 heures.	0 gr. 75
	12 heures.	0 gr. 60
	14 heures.	1 gr. 25
	17 heures.	1 gr. 35

Glycosurie : Nulle.



GRAPHIQUE N° 11.

Légende : *En trait plein, équilibres réalisés successivement avec un mélange de 20 U. d'IN. et 80 U. d'IPZ. — Le tracé crucial, équilibre réalisé avec 90 U. d'IPZ en deux injections. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 110 U. d'IN. en trois injections.*

Observation N° 12. — Ce malade était équilibré avec 20 unités d'IN le matin et 10 unités le soir :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 95
	12 heures.	2 gr. 15
	14 heures.	1 gr. 90
	17 heures.	1 gr. 40

Glycosurie : Traces.

Avec un mélange de 10 unités d'IN et de 10 unités d'IPZ on obtient les résultats suivants :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 30
	12 heures.	1 gr. 55
	14 heures.	1 gr. 70
	17 heures.	1 gr. 30

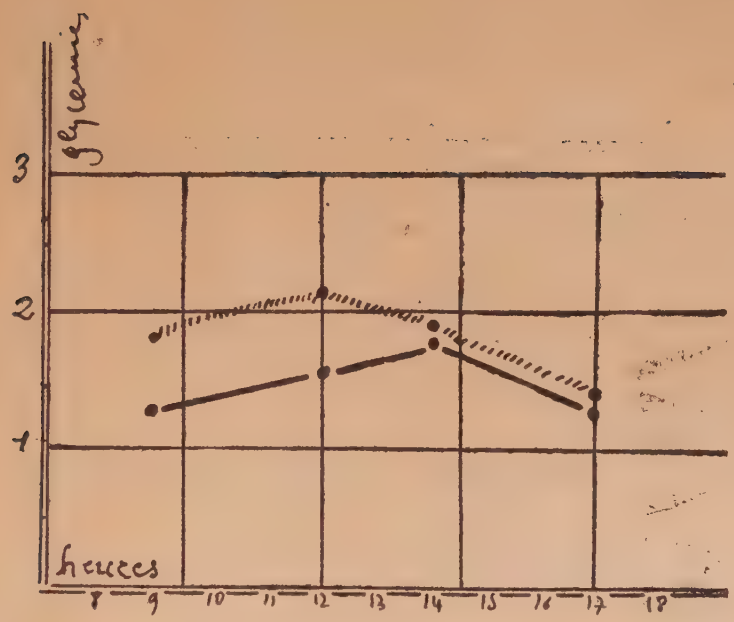
Glycosurie : Nulle.

Un deuxième mélange fut adapté à ce malade avec 10 unités d'IN et 20 unités d'IPZ.

Glycémie	9 heures.	1 gr. 50
	12 heures.	1 gr. 30
	14 heures.	1 gr. 80
	17 heures.	1 gr. 55

Glycosurie : Nulle.

Par la suite le malade accusa un jour une crise d'hypoglycémie à sept heures du matin.



GRAPHIQUE N° 12.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 10 U. d'IN. et 10 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 30 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 13. — Cette malade était équilibrée avec 20 unités d'IN le matin et 10 unités le soir :

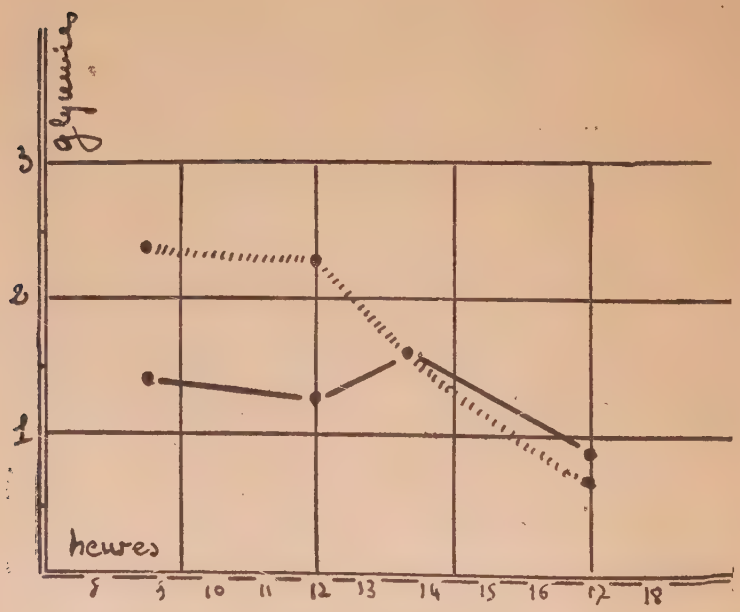
Glycémie	9 heures.	2 gr. 45
	12 heures.	2 gr. 40
	14 heures.	1 gr. 60
	17 heures.	0 gr. 70

Glycosurie : 11 grammes.

Avec un mélange de 10 unités d'IN et 20 unités d'IPZ :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 45
	12 heures.	1 gr. 30
	14 heures.	1 gr. 60
	17 heures.	0 gr. 90

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 13.

Légendes : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 10 U. d'IN. et 20 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 30 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 14. — Cette malade était équilibrée avec 20 unités d'IN le matin et 10 unités le soir :

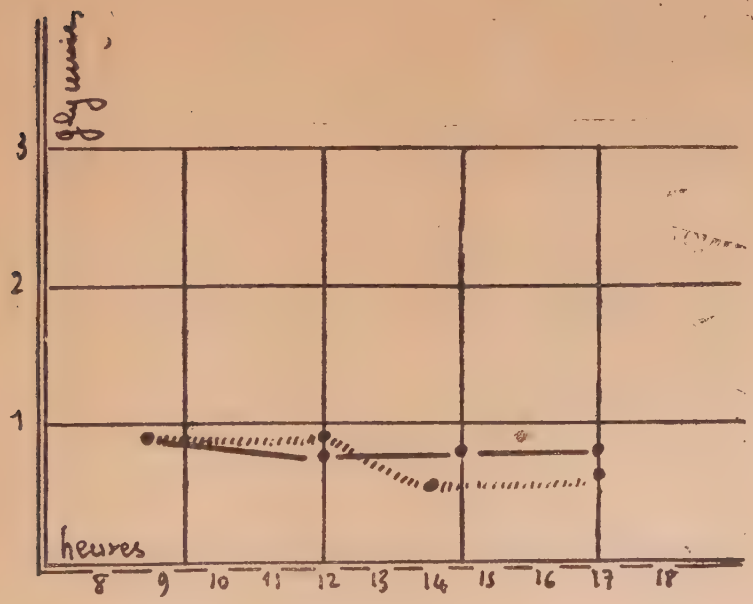
Glycémie	9 heures.	0 gr. 90
	12 heures.	0 gr. 90
	14 heures.	0 gr. 55
	17 heures.	0 gr. 60

Glycosurie : Nulle.

Un mélange de 10 unités d'IN et 10 unités d'IPZ donne les résultats suivants :

Glycémie	9 heures.	0 gr. 90
	12 heures.	0 gr. 75
	14 heures.	0 gr. 75
	17 heures.	0 gr. 75

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 14.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 10 U. d'IN. et 10 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 30 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 15. — Ce malade était équilibré avec 20 unités d'IN le matin, 20 unités à midi et 20 unités le soir.

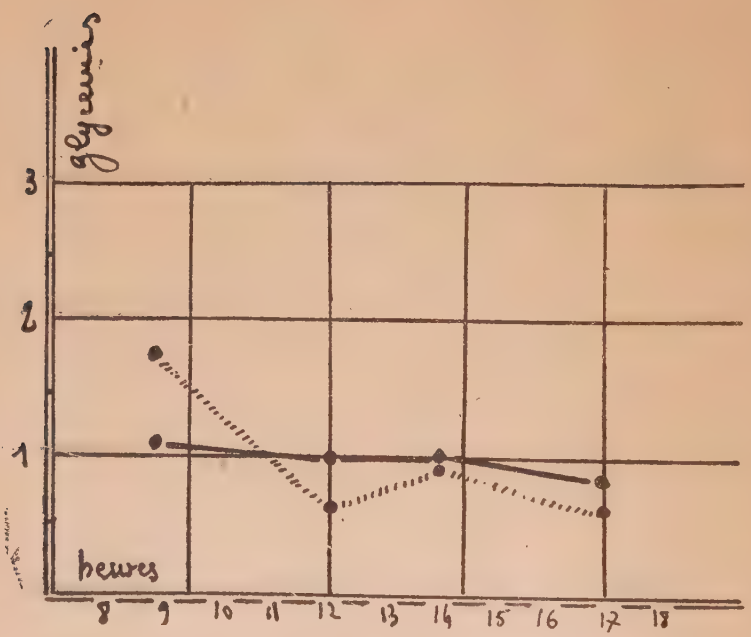
Glycémie	9 heures.	1 gr. 70
	12 heures.	0 gr. 60
	14 heures.	0 gr. 95
	17 heures.	0 gr. 60

Glycosurie : Traces.

Avec un mélange de 20 unités d'IN et 20 unités d'IPZ :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 10
	12 heures.	1 gr.
	14 heures.	1 gr. 50
	17 heures.	0 gr. 80

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 15.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 20 U. d'IN. et 20 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 60 U. d'IN. en trois injections.*

Observation N° 16. — Cette jeune fille était équilibrée avec 20 unités d'IN le matin, à midi et le soir :

Gdycémie	9 heures.	2 gr. 30
	12 heures.	2 gr. 60
	14 heures.	2 gr. 40
	17 heures.	2 gr. 30

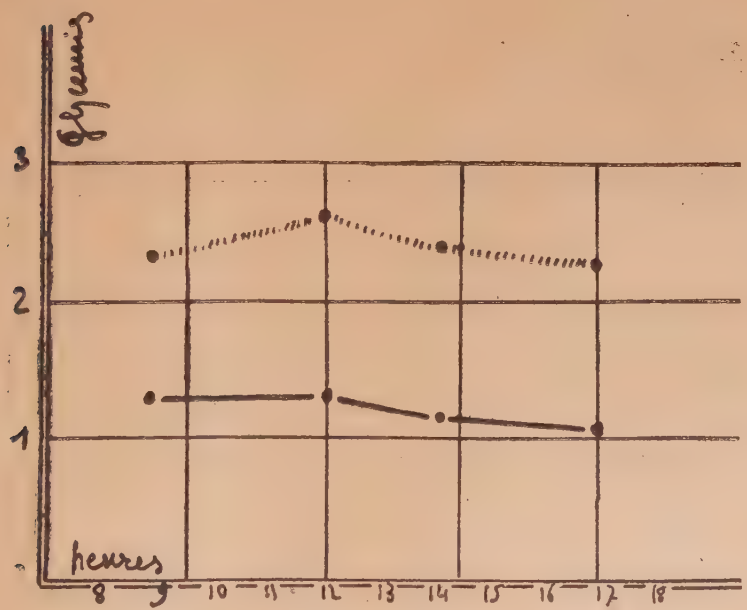
Glycosurie : Traces.

Avec un mélange de 10 unités d'IN et 30 unités d'IPZ :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 35
	12 heures.	1 gr. 35
	14 heures.	1 gr. 20
	17 heures.	1 gr. 05

Glycosurie : Nulle.

La malade accusa une crise d'hypoglycémie à 3 heures du matin.



Graphique N° 16.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé par un mélange de 10 U. d'IN. et 30 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 60 U. d'IN. en trois injections.*

Observation N° 17. — Ce malade était équilibré avec 20 unités d'IN le matin et 16 unités le soir :

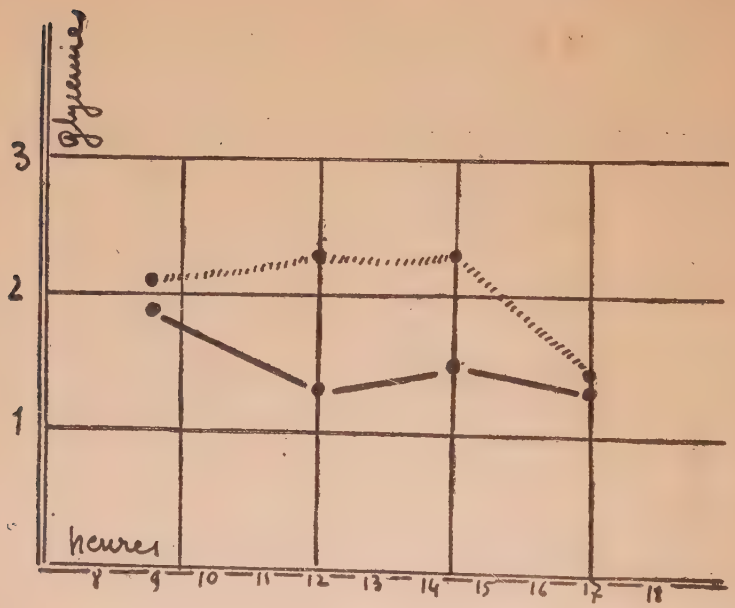
Glycémie	9 heures.	2 gr. 10
	12 heures.	2 gr. 30
	14 heures.	2 gr. 30
	17 heures.	1 gr. 45

Glycosurie : Traces.

On fut obligé de lui donner un mélange supérieur par la dose totale d'insuline : 40 unités d'IN et 40 unités d'IPZ :

Glycémie	9 heures.	1 gr. 90
	12 heures.	1 gr. 35
	14 heures.	1 gr. 50
	17 heures.	1 gr. 35

Glycosurie : Nulle.



Graphique N° 17.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 40 U. d'IN. et 40 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 36 U. d'IN. en deux injections.*

Observation N° 18. — Ce malade était équilibré avec une injection de 20 unités d'IN le matin, à midi et le soir :

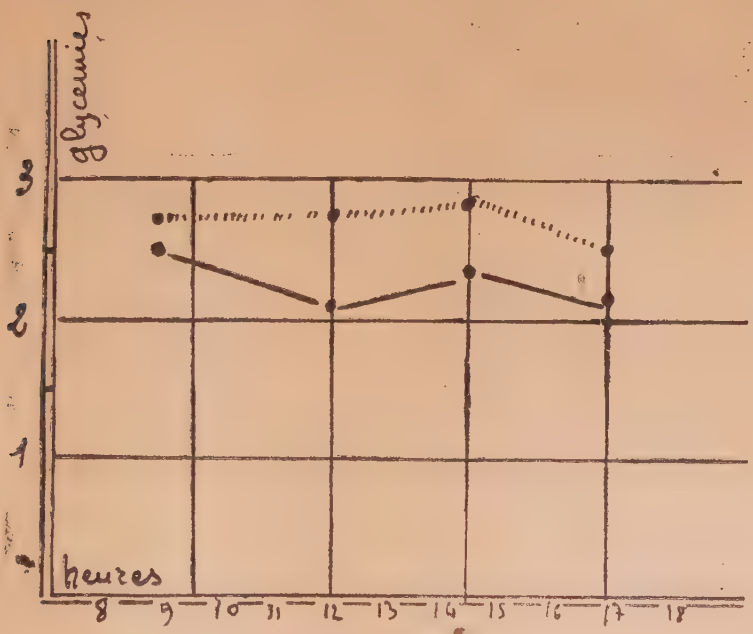
Glycémie	9 heures.	2 gr. 70
	12 heures.	2 gr. 70
	14 heures.	2 gr. 80
	17 heures.	2 gr. 50

Glycosurie : 15 grammes.

Avec un mélange de 30 unités d'IN et 30 unités d'IPZ les résultats furent moins brillants que dans les autres cas étant donné que le malade n'était pas stricte dans l'application de son régime :

Glycémie	9 heures.	2 gr. 50
	12 heures.	2 gr. 10
	14 heures.	2 gr. 40
	17 heures.	2 gr. 20

Glycosurie : 10 grammes.



Graphique N° 18.

Légende : *En trait plein, équilibre réalisé avec un mélange de 30 U. d'IN. et 30 U. d'IPZ. — En trait hachuré, équilibre réalisé avec 60 U. d'IN. en trois injections.*

Tableaux des Observations

VA-S	IN. ou IPZ.	MÉLANGE	RAPPORT	GLYCEMIE 9 h.	12 h.	14 h.	17 h.	GLYCOS.	ALBUM.	ACÉTONE
1	30 — 20			2,25	2,15	2,10	1,60	21 gr.	0	0
		20 IN + 20 IPZ		1,35	1,40	1,36	1,30	0	0	0
			1/1	0,95	1,25	1,20	1,05	0	0	0
2	20 — 15			2,50	2,70	2,40	1,90	15 gr.	0	0
		20 IN + 20 IPZ		1,90	2,00	1,60	1,70	0	0	0
			1/1							
3	30 — 20			2,00	2,00	2,00	1,05	14 gr.	0	0
		20 IN + 30 IPZ		1,65	1,20	1,45	1,00	0	0	0
			2/3							
4	6 — 4			2,00	2,50	1,80	1,00	8 gr.	0	0
		4 IN + 4 IPZ		0,85	0,95	1,35	0,95	0	0	0
			1/1							
5	28 IPZ. à 11 h. soir			0,90	1,90	1,80	0,95	0 gr.	0	0
		10 IN + 18 IPZ		0,90	0,90	1,10	0,95	0	0	0
			1/2							
6	25 — 25			2,40	1,70	1,25	0,75	Traces	0	0
		20 IN + 20 IPZ		1,80	1,20	1,10	1,10	0	0	0
			1/1							
7	16 - 20 - 20			2,40	1,90	1,85	1,00	9 gr.	0	0
		20 IN + 30 IPZ		1,40	1,40	1,30	1,00	0	0	0
			2/3							
8	30 - 20 - 20			1,75	1,50	1,15	0,80	0 gr.	0	0
		30 IN + 40 IPZ		1,10	0,90	0,90	0,80	0	0	0
			3/4							
9	20 - 20 - 20			1,30	0,95	2,00	0,85	6 gr.	0	0
		20 IN + 30 IPZ		1,10	0,95	1,10	0,85	0	0	0
			2/3							
10	20 — 20			1,65	1,70	0,95	0,85	0 gr.	0	0
		20 IN + 20 IPZ		1,00	1,10	1,25	0,95	0	0	0
			1/1							
11	40 - 30 - 40 50IPZ-40IPZ			2,80	2,50	2,40	2,00	44 gr.	0	0
				2,70	2,10	2,80	2,30	25 gr.	0	0
		20 IN + 80 IPZ		1,90	1,70	1,90	2,00	0	0	0
			1/4	0,75	0,60	1,25	1,35	0	0	0
12	20 — 10			1,85	2,15	1,90	1,40	Traces	0	0
		10 IN + 10 IPZ		1,30	1,55	1,70	1,30	0	0	0
			1/2							

VA-IS	IN. ou IPZ.	MÉLANGE	RAPPORT	GLYCEMIE 9 h.	12 h.	14 h.	17 h.	GLYCOS.	ALBUM.	ACÉTONE
3	20 — 10			2,45	2,40	1,60	0,70	11 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ		1,45	1,30	1,60	0,90	0	0	0
			1/2							
4	20 — 10			0,90	0,90	0,55	0,60	0 gr.	0	0
		10 IN + 10 IPZ		0,90	0,75	0,75	0,75	0	0	0
			1/1							
5	20 - 20 - 10			1,70	0,60	0,95	0,60	Traces	0	0
		20 IN + 20 IPZ		1,10	1,00	1,50	0,80	0	0	0
			1/1							
6	20 - 20 - 20			2,30	2,60	2,40	2,30	Traces	0	0
		10 IN + 30 IPZ		1,35	1,35	1,20	1,05	0	0	0
			1/3							
7	20 — 16			2,10	2,30	2,30	1,45	Traces	0	0
		40 IN + 40 IPZ		1,90	1,35	1,50	1,35	0	0	0
			1/1							
8	20 - 20 - 20			2,70	2,70	2,80	2,50	15 gr.	0	Traces
		30 IN + 30 IPZ		2,50	2,10	2,40	2,20	20 gr.	0	0
			1/1							
9	30 - 20 - 30			1,35	1,30	1,35	1,00	Traces	0	0
		30 IN + 30 IPZ		0,80	1,25	1,70	1,50	0	0	0
			1/1							
0	30 — 20			2,60	2,00	2,20	1,80	28 gr.	0	0
		20 IN + 20 IPZ		2,00	1,80	1,60	1,60	16 gr.	0	0
			1/1							
1	10 - 15 - 15			1,90	0,75	0,75	0,70	Traces	0	0
		20 IN + 20 IPZ		1,80	1,50	1,50	0,80	0	0	0
			1/1							
2	20 - 10 - 20			2,70	3,20	3,20	2,30	45 gr.	0	0
		20 IN + 40 IPZ		1,50	2,20	2,00	2,30	15 gr.	0	0
			1/2							
3		20 IN + 20 IPZ		2,30	2,40	2,20	1,00	Traces	0	0
			1/1							
4	?			1,80	1,60	1,90	1,65	0 gr.	0	0
		10 IN + 10 IPZ		2,80	1,90	2,50	2,30	0	0	0
			1/1							
5	30 - 20 - 20									
		15 IN + 15 IPZ		1,10	1,15	1,10	0,90	0 gr.	0	0
			1/1							

VA S	IN. ou IPZ.	MÉLANGE	RAPPORT	GLYCEMIE 9 h.	12 h.	14 h.	17 h.	GLYCOS.	ALBUM.	ACÉTONE
6	20 - 20 - 10	15 IN + 15 IPZ	1/2	2,00	2,70	2,90	2,95	25 gr.	0	0
7	20 — 20	10 IN + 20 IPZ	1/2	1,50	1,85	2,20	1,90	Traces	0	0
8	20	10 IN + 20 IPZ	1/2	2,80 2,70	2,80 2,50	2,30 2,20	0,60 1,55	0 gr. 0	0 0	0 0
9		10 IN + 20 IPZ	1/2	2,20	2,00	2,00	1,45	0 gr.	0	0
0		40 IN + 40 IPZ	1/1	2,10	2,70	1,80	1,85	0 gr.	0	0
1	20 — 10	10 IN + 20 IPZ		1,20 1,00	1,15 0,85	0,95 1,05	0,70 0,85	Traces 0	0 0	0 0
2		20 IN + 20 IPZ 20 IN + 30 IPZ	2/3	2,45 1,05	2,10 1,35	2,65 1,05	1,60 1,00	17 gr. 0	0 0	0 0
3		10 IN + 10 IPZ	1/1	2,60 1,80	2,30 1,80	2,95 1,25	3,00 1,30	15 gr. Traces	+ 0	0 0
4		20 IN + 30 IPZ	2/3	2,40	2,00	1,70	0,80	Traces	0	0
5		20 IN + 20 IPZ	1/1	2,80 2,70	2,70 1,85	2,90 2,10	3,00 2,20	26 gr. 18 gr.	0 0	0 0
6		30 IN + 30 IPZ	1/1	2,60 2,15	2,70 2,20	2,10 2,30	1,55 1,20	15 gr. 12 gr.	0 0	0 0
7		20 IN + 40 IPZ	1/2	2,20	2,20	3,10	3,00	0 gr.	0	0
8		20 IN + 40 IPZ	1/2	1,10	1,05	1,20	1,30	0 gr.	0	0
9	20 IPZ	20 IN + 20 IPZ	1/1	1,70 1,35	1,90 1,80	2,10 1,70	1,90 1,35	Traces 0	0 0	0 0
0		15 IN + 15 IPZ	1/1	2,70 2,15	2,70 1,15	2,70 0,90	2,65 1,10	25 gr. 0	0 0	0 0

VA-S	IN. ou IPZ.	MÉLANGE	RAPPORT	GLYCEMIE 9 h.	12 h.	14 h.	17 h.	GLYCOS.	ALBUM.	ACÉTONE
1		20 IN + 40 IPZ		2,20	1,35	2,80	2,40	0 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/2	1,35	2,30	2,10	2,70	0	0	0
2		20 IN + 40 IPZ	1/2	0,85	1,10	1,20	0,65	0 gr.	0	0
3	30 — 15			1,90	1,65	2,00	2,25	Traces	0	0
		20 IN + 20 IPZ	1/1	2,30	1,80	1,80	1,60	0	0	0
4		20 IN + 30 IPZ	2/3	0,70	0,60	0,95	0,80	0 gr.	0	0
5	20 — 30			2,25	2,10	2,50	2,50	24 gr.	0	0
		20 IN + 20 IPZ	1/1	1,30	2,50	2,20	2,30	16 gr.	0	0
6	28 IPZ			2,00	2,20	2,50	2,10	25 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/2	2,20	2,20	2,10	1,80	Traces	0	0
7		20 IN + 30 IPZ	2/3	2,30	2,10	2,10	1,80	Traces	0	0
8		30 IN + 20 IPZ	3/2	2,30	2,20	2,30	2,20	0 gr.	0	0
9				2,35	1,90	2,40	1,50	7 gr.	0	0
		20 IN + 40 IPZ	1/2	1,55	0,90	1,05	1,60	0	0	0
0				1,60	2,20	2,45	1,90	Traces	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/2	1,70	1,50	1,50	1,70	0	0	0
1				2,10	2,50	2,15	2,10	0 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/2	1,60	1,70	1,90	1,90	0	0	0
2				1,00	0,50	1,40	0,70	0 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/1	0,90	0,60	1,20	0,60	0	0	0
3		10 IN + 10 IPZ		2,40	2,50	»	»	0 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/1	1,30	0,95	2,60	2,80	0	0	0
4	20 — 20			1,80	2,70	2,00	2,30	18 gr.	0	0
		30 IN + 30 IPZ	1/1	2,40	2,30	2,30	2,70	0	0	0
5				2,90	2,95	2,90	2,90	15 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ	1/2	1,50	1,10	1,45	1,25	0	0	0

A-S	IN. ou IPZ.	MÉLANGE	RAPPORT	GLYCEMIE 9 h.	12 h.	14 h.	17 h.	GLYCOS.	ALBUM.	ACÉTONE
6	32 - 30 - 20			2,60	1,80	0,80	0,65	Traces	0	0
		30 IN + 50 IPZ		2,40	2,20	1,90	1,70	0	0	0
			3/5							
7				2,15	2,60	2,70	2,40	18 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ		1,65	1,55	2,00	1,70	0	0	0
			1/3							
8		10 IN + 30 IPZ		1,90	2,00	2,40	2,20	0 gr.	0	0
			1/3							
9	32 IPZ			1,80	2,30	2,80	2,80	20 gr.	0	0
		10 IN + 30 IPZ		2,20	2,10	2,20	2,30	Traces	0	0
			1/3							
0	20 — 20			2,35	1,35	1,90	1,60	Traces	0	0
		10 IN + 20 IPZ		2,05	1,25	1,50	1,25	Traces	0	0
			1/2							
1	20 - 15 - 20			3,60	2,00	1,45	1,35	25 gr.	0	Traces
	25 - 25 IPZ			2,50	2,05	2,35	2,90	20 gr.	0	Traces
		15 IN + 15 IPZ		2,60	2,70	2,90	2,70	0	0	0
			1/1							
2				2,60	2,70	3,10	2,30	30 gr.	0	0
		10 IN + 20 IPZ		2,60	2,80	2,70	2,40	Traces	0	0
			1/2							
3		10 IN + 20 IPZ		2,70	2,20	2,50	2,20	Traces	+	0
			1/2							
4		10 IN + 30 IPZ		1,70	0,75	2,20	2,05	0 gr.	0	0
			1/3							
5		20 IN + 25 IPZ		1,45	1,05	1,90	1,35	0 gr.	0	0
			1/1							
6		20 IN + 40 IPZ		1,50	1,60	1,70	1,60	0 gr.	0	0
			1/2							
7		10 IN + 20 IPZ		2,10	2,00	2,70	2,00	Traces	0	0
			1/2							
8		15 IN + 15 IPZ		2,15	1,80	2,20	1,80	0 gr.	0	0
			1/1							
9		40 IN + 40 IPZ		2,30	2,80	2,30	1,20	Traces	0	0
0		30 IN + 30 IPZ		2,70	1,90	2,10	2,10	16 gr.	0	0

Étude critique des observations

1° Dans tous les cas de diabète bénins ou graves *une seule injection* d'insuline est nécessaire et suffisante;

2° En général, *la dose du mélange est inférieure* à celle de l'insuline normale pour équilibrer un même malade. Tout au plus, la dose du mélange est égale à celle de l'insuline normale. En effet, parmi les 32 malades traités antérieurement par l'insuline normale, par le mélange, 19 sont équilibrés avec une dose égale et 2 avec une dose supérieure (obs. n° 16 et n° 20);

3° De plus, pour le reste des malades la dose totale du mélange fut en général inférieure à la dose totale d'insuline normale nécessaire pour les équilibrer.

Pour les 70 malades la dose d'insuline totale apportée par les mélanges fut comprise :

Entre 8 et 20 unités dans 5 cas.
Entre 20 et 40 unités dans 39 cas.
Entre 40 et 60 unités dans 19 cas.
Entre 60 et 80 unités dans 6 cas.
Entre 80 et 100 unités dans 1 cas.

4° Les rapports de l'insuline normale avec ceux de l'insuline protamine zinc furent de :

1/1 dans 30 cas
1/2 dans 24 cas
2/3 dans 7 cas
1/3 dans 4 cas
1/4 dans 1 cas
3/4 dans 1 cas
3/5 dans 1 cas
3/2 dans 1 cas

Il ressort de ces chiffres que dans 38 cas la dose d'insuline normale fut inférieure à celle de l'IPZ. Dans 30 cas elle lui fut égale et dans un cas seulement elle lui fut supérieure. Il est intéressant de noter que l'on obtient de meilleurs résultats dans la plupart des cas avec un mélange hyperprotaminé;

5° *La glycosurie est le plus souvent entièrement réduite*, en effet la glycosurie est nulle dans 51 cas sur 70;

6° Dans 34 cas, les courbes de glycémie tendent vers la courbe normale et dans les autres cas elles sont bien améliorées.

Parfois, il faut attendre un à deux mois pour voir se dessiner une courbe parfaite de glycémie, car il y a une stabilisation qui ne se fait qu'avec le temps, même pour un diabète parfaitement équilibré;

7° Le mélange permet une alimentation riche en hydrates de carbonne, quoique celle-ci soit toujours pesée, il évite ainsi les complications dues au régime pauvre en sucre;

8° En résumé les résultats sont les suivants :

Dans *34 cas le résultat fut excellent* (c'est-à-dire que toute glycosurie fut supprimée et que la glycémie fut maintenue en permanence dans les limites des taux physiologiques).

Dans *17 cas les résultats furent bons* (c'est-à-dire que toute glycosurie fut supprimée, la glycémie s'écartant parfois des taux normaux).

Dans *11 cas les résultats furent assez bons* (c'est-à-dire que la glycosurie se maintient en permanence au-dessous de la concentration de 10/000).

Dans *7 cas les résultats furent médiocres* (c'est-à-dire, que la glycosurie dépassa parfois 10/000 mais fut toujours inférieure à 20/000).

Dans *un cas le résultat fut mauvais* (c'est-à-dire que la glycosurie dépassa 20/000).

Nous nous permettrons de rappeler une fois de plus que tous nos malades était en cure libre; c'est-à-dire qu'un régime relativement riche en glucides, de composition stricte et comportant la pesée des aliments leur était prescrit. Mais cette prescription ne fut pas toujours exactement observée : c'est ainsi que parmi les 7 malades dont les résultats sont notés médiocres, 5 nous ont avoué avoir commis de nombreuses fautes alimentaires. Il faut tenir compte de ce fait pour apprécier justement nos chiffres.

CONTRE-INCICATIONS

On n'emploiera pas les mélanges dans tous les cas ou un traitement urgent du diabète devra être institué.

Bibliographie

ADLESBERG et DOLGER. — Insulien Mixtures in the treatment of Diabètes J. M. M. A., 6 juin 1945.

BARDY. — Effets de la PZI chez les diabétiques. *Thèse*, Toulouse 1938.

BOULIN et BONNET. — Insuline Histone. Société Médical, Hap. 1939.

COLWEL, *IZZO* et STRYKER. — Intermediate Action of soluble Insulin and Protamine-zinc-insuline, *Arch. In. Medic. 69*, juin 1942.

DARNAUD. — Les mélanges d'insuline. Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse en mai 1946.

FEARRINGTON. — Management of the carly diabetic patient North Carolina. M. J. 3, avril 1942.

GRAHAM. — IPZ. Acta Med. Scandinav. 90. 1938.

HILDEBRAND et RYNCARSON. — Clinical experience with mixtures of PZI and unmodified insulins. *Arch. Int. Med. 72*, juillet 1943.

JOSLIN. — Treatment of diabetes mellitus. Philadlephia Lea and Frebiger, 1940. In Round table discussion on diabete mellitus, *Proc. Am. Diabetes A 2*, 1942.

KRARUP. — Ciinical investigation into the action of PZI. Copenhagen. *Gad. Publisher*, 1938.

LAVIETES. — The use of insulin and PZI in the treatment of diabetes, in steele ,and others : Advances in Internal Medicine. *New-York Interscience Publishers.* Inc, vol I, 1942.

LAWRENCE. — PZI in diabetes : Treatment by one daily injection. British M. J. 1, mai 1939.

MAC BRYDE et ROBERTS. — « Thrie to one » modified PZI : An improvement on Market PZI, Proc. Central. Soc. Clin. Rescarch 15, novembre 1942 et J. A .M. A. 122, août 1943.

MOSENTHAL. — Globin insulin. J. A. M. A., juin 1944.

PECK. — Approximate Insulin Content of Extemporaneons Mixtures of R .I. and PZI. *Am. Int. Med. 18,* février 1943.

SPARKS et JOHN. -- Clinical use of Mixtures of Insulin Ohio State M. J. 39, mars 1943.

POLACK et DOLGER. — Advantages of PZI Therapy. Am. *Int. Med. 12,* juin 1939.

TOLSTOI et WEBER. — PZI : A. Clinical Study .*Arch. Int. Med. 66,* septembre 1940.

ULRICH. — Clinical experiments with mixtures of Standard and PZI. *Am. Int. Med 14,* janvier 1941.

WATSON. — Comparative Efficacy of Various Methods for Administering Insulin. Canad. M. A. J. 43, nov. 1940.

Table des Matières

Avant-Propos. 15

Introduction. 17

Objet de la thèse. 23

Observations. 31

Tableau des observations. 53

Etude critique des observations. 65

Contre indications. 67

Conclusions. 69

Bibliographie. 71